



(19) CH PATENTSCHRIFT

(11) 553 159

s

---

(21) Gesuchsnummer: 7823/73

(61) Zusatz zu:

(62) Teilgesuch von: 16049/70

(22) Anmeldungsdatum: 30. 10. 1970, 19 h

(33) (32) (31) Priorität:

Patent erteilt: 15. 7. 1974

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30. 8. 1974

---

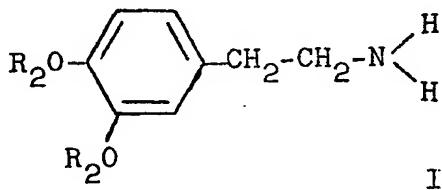
(54) Titel: **Verfahren zur Herstellung von Phenäthylaminderivaten**

(73) Inhaber: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

(74) Vertreter:

(72) Erfinder: Dr. Ado Kaiser, Neu-Frenkendorf, Dr. Wolfgang Koch, Benken, Dr. Marcel Scheer, Basel (Schweiz), und Dr. Uwe Wölcke, Dortmund-Eichlinghofen (Bundesrepublik Deutschland)

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phenäthylaminderivaten der allgemeinen Formel



in der R<sub>2</sub> Alkanoyl mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, das durch Alkoxy oder gegebenenfalls alkoxy- oder halogen-substituiertes Phenyl substituiert sein kann, oder gegebenenfalls alkoxy- oder halogen-substituiertes Benzoyl oder Alkenoyl oder Alkoxy carbonyl oder gegebenenfalls alkylsubstituiertes Aminocarbonyl oder Alkylsulfonyl darstellt, oder Alkyl bedeutet, das durch Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Cyan, Carboxy, durch gegebenenfalls alkenyl-, alkinyl- oder phenylsubstituiertes Alkoxy carbonyl oder durch gegebenenfalls alkylsubstituiertes Aminocarbonyl substituiert ist, wobei aliphatische Reste R<sub>2</sub> bis zu 18 Kohlenstoffatomen aufweisen, sowie von Salzen dieser Verbindungen.

Die vorstehend genannten Alkylreste enthalten bevorzugt bis zu 7 Kohlenstoffatome, wie z. B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Hexyl oder n-Heptyl. Die Alkenylalkylgruppen enthalten bevorzugt 3 bis 7 Kohlenstoffatome, wie beispielsweise Allyl, 2-Butenyl oder 2,4-Pentadienyl. Die Alkinylalkylgruppen enthalten bevorzugt 3 bis 7 Kohlenstoffatome, wie beispielsweise 2-Propinyl. Die Alkoxygruppen haben ebenfalls bevorzugt bis zu 7 Kohlenstoffatome.

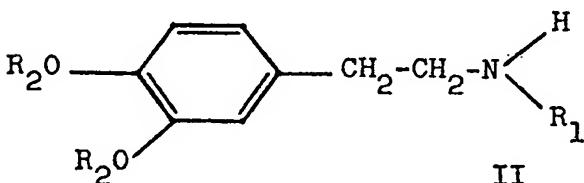
Von den Halogenatomen kommen Fluor, Chlor, Brom und Jod in Betracht. Vorzugt sind Chlor und Brom.

Die mit R<sub>2</sub> bezeichneten Alkanoylreste enthalten mindestens 4, bevorzugt bis zu 8 Kohlenstoffatome, wie z. B. der Butyryl-, Valeryl-, Hexanoyl-, Heptanoyl- oder Isobutyrylrest. Die Alkenoylreste enthalten bevorzugt 3 bis 8 Kohlenstoffatome, wie z. B. der Acrylyl-, Crotonyl- oder  $\beta$ -Methylcrotonylrest. Die Alkoxy carbonyl-, Alkenylalkoxy carbonyl- und Alkinylalkoxy carbonylgruppen enthalten bevorzugt bis 8 Kohlenstoffatome, wie z. B. die Methoxy carbonyl-, Äthoxy carbonyl-, t-Butoxy carbonyl-, Allyloxy carbonyl-, 2,4-Pentadienyl oxy carbonyl- oder 2-Propinyl oxy carbonylgruppe.

Säuren der Formel I bilden mit Basen Salze. Solche Salze sind z. B. das Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalz. Die Verbindungen der Formel I bilden auch Säureadditionssalze. Solche Salze sind z. B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Oxalat, Tartrat oder Maleat.

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Phenäthylaminderivate der Formel I ist diejenige, in der R<sub>2</sub> Alkanoyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen (z. B. Butyryl), Benzoyl, Äthoxy carbonyl, Dimethylaminocarbonyl oder Allyl darstellen, sowie die Salze dieser Verbindungen.

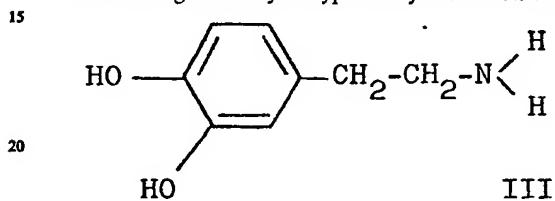
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Phenäthylaminderivate der Formel I und deren Salze ist dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sub>2</sub> die oben gegebene Bedeutung hat und R<sub>1</sub> Benzyl oxycarbonyl, t-Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder o-Nitrophenylthio darstellt, oder in einem Salz dieser Verbindung die Gruppe R<sub>1</sub> abspaltet, wobei die Benzyl oxycarbonylgruppe reduktiv oder durch Behandeln mit Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure und die t-Alkoxy carbonylgruppe und die o-Nitrophenylthiogruppe durch Behandeln mit einem sauren Mittel abgespalten wird, worauf man erwünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

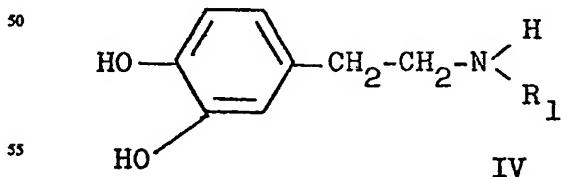
Die erfindungsgemäss verwendbaren Ausgangsverbindungen der Formel II können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von Dihydroxyphenäthylamin der Formel



oder die Lösung eines Salzes hiervon wird unter Einhalten eines pH-Wertes von mindestens etwa 7 mit Borsäure oder einem borsauren Salz behandelt. Vorzugsweise verwendet man Borax. Es können jedoch auch andere Salze der Borsäure verwendet werden, wie z. B. die Alkalimetallmetaborate und -pentaborate, z. B. Natriumummetaborat oder Kaliumpentaborat. Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Wasser angewendet. Es können aber auch Mischungen von Wasser mit einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt bevorzugt in einem Bereich zwischen etwa 0 und etwa 70 °C. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Einhalten eines pH-Wertes von etwa 7 und 13 durchgeführt. Dies erfolgt zweckmässig durch Zugabe einer Alkalilauge oder einer organischen Base, wie Triäthylamin oder Pyridin.

Durch die Umsetzung von Dihydroxyphenäthylamin der Formel III oder eines Salzes hiervon mit Borsäure oder mit einem borsauren Salz in der oben beschriebenen Weise erhält man einen Borsäurekomplex einer Verbindung der Formel III bzw. eines Salzes hiervon, worin die beiden phenolischen Hydroxygruppen mit Borsäure verestert sind. Dieser Borsäurekomplex wird anschliessend mit einem den Säurerest R<sub>1</sub> abgebenden Mittel behandelt, wobei ein Borsäurekomplex einer Verbindung der Formel



in der R<sub>1</sub> die oben gegebene Bedeutung hat, bzw. eines Salzes hiervon erhalten wird. Die Reaktion kann beispielsweise in der Weise durchgeführt werden, dass man den Borsäurekomplex der Verbindung der Formel III bzw. eines Salzes hiervon mit dem entsprechenden Säurehalogenid, vorzugsweise mit dem Chlorid oder Bromid, oder auch mit dem entsprechenden Säureanhydrid oder Säureazid umsetzt. Reaktionsmedium, Temperatur und pH-Bereich für die Einführung des Säurerestes sind vorzugsweise dieselben wie bei der Herstellung des Borsäurekomplexes der Verbindung der Formel III.

Der erhaltene Borsäurekomplex einer Verbindung der

Formel IV bzw. eines Salzes hiervon wird anschliessend einer sauren Hydrolyse unterworfen. Bevorzugt wird eine in der oben beschriebenen Weise hergestellte basische, wässrige Lösung mit einem sauren Mittel auf einen pH-Wert von etwa 1–4 eingestellt. Der Borsäurekomplex wird hierdurch gespalten, und man erhält eine Verbindung der Formel IV. Als saure Mittel kommen vorzugsweise Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure usw., in Betracht. Vorzugsweise werden die gleichen Lösungsmittel und die gleichen Temperaturen wie bei der oben beschriebenen Herstellung des Borsäurekomplexes der Verbindung der Formel III angewendet.

Die Herstellung der Verbindung der Formel IV erfolgt vorzugsweise *in situ*, ausgehend von dem Phenäthylamin-derivat der Formel III. Die erhaltenen Borsäurekomplexe werden vorzugsweise in Lösung direkt, d. h. ohne Isolierung, in die Ausgangsverbindung der Formel IV übergeführt.

Die Verbindung der Formel IV bzw. ein Salz hiervon wird anschliessend mit einer die Gruppe R'₂ abgebenden Mittel umgesetzt, wobei R'₂ dieselbe Bedeutung wie R₂ hat, jedoch nicht Carboxylalkyl bedeutet. Diese Umsetzung kann unter den für Acylierungs- bzw. Alkylierungsreaktionen üblichen Bedingungen durchgeführt werden.

Die Einführung von Säureresten R'₂ in Ausgangsverbindung der Formel IV bzw. in Salze hiervon kann beispielsweise durch Umsetzen mit dem entsprechenden, den Säurerest R'₂ abgebenden Säurehalogenid (vorzugsweise mit dem Chlorid oder Bromid), Säureanhydrid oder Säureazid erfolgen. Durch die Verwendung von Isocyansäure oder einem Alkylisocyanat gelangt man zu Ausgangsverbindungen der Formel II, worin R₂ gegebenenfalls alkylsubstituiertes Aminocarbonyl darstellt. Nach einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel IV mit einem aktivierten Ester behandelt. Der Säurerest des aktivierten Esters liefert die einzuführende Gruppe R'₂. Beispielsweise verwendet man einen Ester der entsprechenden Säure mit N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder p-Nitrophenol. Die Einführung der Säurereste R'₂ wird vorzugsweise unter Zusatz eines basischen Mittels, beispielsweise eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat, Magnesiumoxyd, Pyridin, Triäthylamin usw., durchgeführt. Gegebenenfalls kann ein inertes organisches Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid zugegen sein. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässig zwischen etwa 0°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Es kann aber auch in wässrigerem Medium gearbeitet werden, wobei das wässrige Medium gegebenenfalls im Gemisch mit einem inertem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, vorliegen kann. Die Umsetzung wird dann vorzugsweise bei einem pH zwischen etwa 5 und 9 durch gleichzeitige Zugabe von Alkali, beispielsweise Natronlauge oder Kalilauge, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur für die wässrige Umsetzung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0 und etwa 50°C.

Die substituierten Alkylreste R'₂ werden beispielsweise durch Behandeln einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel R''₂-Z bzw. (R''₂)₂SO₄, worin R''₂ die unter R₂ aufgeführte Bedeutung für substituiertes Alkyl hat, jedoch nicht Carboxylalkyl bedeutet, und Z eine austretende Gruppe, beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Jod oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, wie niederes Alkansulfonyloxy, z. B. Methansulfonyloxy; Benzolsulfonyloxy; niederes Alkylbenzolsulfonyloxy, z. B. p-Toluolsulfonyloxy; oder Halogenbenzolsulfonyloxy, z. B. p-Brombenzolsulfonyloxy, darstellt, eingeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat,

oder auch in Gegenwart von wässrigem Alkali durchgeführt. Die Verbindung der Formel IV kann auch zuerst an den beiden phenolischen Hydroxygruppen in das entsprechende Alkalimetallsalz übergeführt, beispielsweise durch Behandeln mit einem Alkalimetallhydrid, und anschliessend mit dem die Gruppe R''₂ abgebenden Mittel behandelt werden. Nach einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel IV oder ein Salz hiervon mit einer die Gruppe R''₂ abgebenden Diazoverbindung, z. B. Diazo-essigsäureäthylester, bevorzugt in grossem Überschuss, behandelt.

Als Lösungsmittel für die Einführung der substituierten Alkylgruppe R''₂ kommen die üblichen inerten organischen Lösungsmittel in Betracht, beispielsweise Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, sie liegt jedoch vorzugsweise zwischen etwa 0°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die erfundungsgemäss Abspaltung des Säurerestes R₁ 20 der Ausgangsverbindungen der Formel II bzw. deren Salze kann wie folgt durchgeführt werden:

A. Eine am Stickstoff gebundene Benzyloxycarbonylgruppe R₁ kann reduktiv abgespalten werden. Falls R₂ eine andere Bedeutung als Alkenylalkyl oder Alkinylalkyl hat, 25 kann die Abspaltung durch Behandeln mit katalytisch erregtem Wasserstoff durchgeführt werden. Als Katalysatoren kommen beispielsweise Palladium, Raney-Nickel, Platin oder Ruthenium in Betracht. Vorzugsweise arbeitet man in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise in Wasser, in einem niederen Alkanol, wie Methanol oder Äthanol, in einer organischen Säure, wie Essigsäure, oder in Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid. Die Temperatur für die Umsetzung liegt zweckmässig im Bereich zwischen etwa 0 und 80°C. Vorhandene ungesättigte Reste werden bei dieser 30 Hydrierung abgesättigt. Vorhandene  $\alpha$ -Phenylalkoxycarbonylgruppen werden in Carboxygruppen umgewandelt. In dieser Weise erhält man z. B. aus Ausgangsverbindungen der Formel II, worin R₂  $\alpha$ -Phenylalkoxycarbonylalkyl (z. B. Benzyloxycarbonylmethyl) bedeutet, Endprodukte der Formel I, worin R₂ Carboxylalkyl darstellt.

Eine Benzyloxycarbonylgruppe R₁ einer Ausgangsverbindung der Formel II, worin R₂ alkenyl- oder alkinyl-substituiertes Alkyl darstellt, kann unter Erhaltung der ungesättigten Reste R₂ durch Behandeln mit einem Alkalimetall, vorzugsweise mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten werden.

Benzoyloxycarbonylgruppen R₁ können auch durch Behandeln mit Bromwasserstoff in einem inertem organischen Lösungsmittel, wie Eisessig, Nitromethan, Chloroform, Äthylacetat oder Äther, oder durch Behandeln mit Trifluoressigsäure, eventuell unter Zusatz von Phenol, Resorcinol oder Anisol abgespalten werden. Die Temperatur für diese Säurebehandlung liegt zweckmässig zwischen etwa der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Vorzugsweise arbeitet man bei erhöhter Temperatur.

B. Eine in der Ausgangsverbindung der Formel II gegebenenfalls vorhandene, am Stickstoff gebundene niedere t-Alkoxycarbonylgruppe, insbesondere die t-Butoxycarbonylgruppe, oder eine o-Nitrophenylthiogruppe wird erfundungsgemäss durch Behandeln mit einem sauren Mittel abgespalten. Die Abspaltung der t-Alkoxycarbonylgruppe wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in Eisessig, Essigester, Methylenechlorid, Äther oder Tetrahydrofuran. Als saure Mittel für diese Abspaltung dienen vorzugsweise starke Säuren, wie Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, oder auch gasförmiger Chlorwasserstoff. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 0 bis 70°C. Eventuell vorhandene

andere t-Alkoxy carbonylreste werden hierbei in Carboxygruppen übergeführt. In dieser Weise erhält man beispielsweise aus Ausgangsverbindungen der Formel II, worin R<sub>2</sub> t-Alkoxy carbonylalkyl darstellt, Endprodukte der Formel I, worin R<sub>2</sub> Carboxyalkyl bedeutet.

Die erfundungsgemäße Abspaltung der o-Nitrophenylthiogruppe R<sub>1</sub> wird durch Behandeln mit einem sauren Mittel durchgeführt, z. B. in der Weise, dass man die Ausgangsverbindung der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Eisessig, Äther, Tetrahydrofuran oder Chloroform, mit gasförmiger Salzsäure behandelt, oder dass man das Produkt in wässriger Lösung, gegebenenfalls im Gemisch mit einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder einem niederen Alkanol, in Gegenwart von Thiophenol, Thioacetamid oder Rhodanin mit einer Mineralsäure, wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, bei einem pH zwischen etwa 1 und 4 behandelt. Die Temperatur für die Spaltungsreaktion liegt vorzugsweise zwischen etwa 0° und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die neuen Phenäthylaminderivate der Formel I und deren Salze sind pharmakodynamisch wirksam. Sie zeichnen sich durch vielfältige Wirkungen auf das Nervensystem aus. Sie besitzen insbesondere hypotensive, antipyretische bzw. Antiparkinson-Eigenschaften.

Die Phenäthylaminderivate der Formel I können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden, welche diese Verbindungen oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen, inerten Trägermaterial, wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummiarabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Die Präparate sind gegebenenfalls sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Eine Dosierungseinheit der pharmazeutischen Präparate kann zweckmäßig etwa 10 bis etwa 1000 mg Wirkstoff enthalten.

Die pro Tag zu verabreichende Wirkstoffmenge richtet sich nach dem jeweiligen Fall. Im allgemeinen wird bei oraler Verabreichung eine Wirkstoffmenge von etwa 0,1 bis etwa 4 g, insbesondere von etwa 1,5 bis etwa 3 g, anzuwenden sein. Bei intravenöser Applikation kann die pro Tag verabreichte Wirkstoffmenge zwischen etwa 10 mg und etwa 2 g, insbesondere bei etwa 1 g, liegen.

Die Applikation erfolgt zweckmäßig in Einzeldosen über den Tag verteilt.

Wie Versuche an Ratten gezeigt haben, werden die erfundungsgemäßen Verbindungen oral resorbiert und u. a. zu Dopamin metabolisiert. Die erfundungsgemäss zugänglichen Verbindungen sind deshalb dazu geeignet, in der Humanmedizin auftretende Erkrankungen, welche auf Dopaminmangel beruhen, wie z. B. den Morbus Parkinson, günstig zu beeinflussen.

#### Beispiel 1

8,6 g O,O'-Diäthoxycarbonyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin werden in Gegenwart von 1,8 g wasserfreier Oxalsäure und 2 g Palladiumkohle [5%] in 250 ml abs. Dioxan unter Normalbedingungen hydriert. Das aus der Hydrierlösung isolierte O,O'-Diäthoxycarbonyl-dopamin-oxalat schmilzt bei 105–107°C.

Das als Ausgangsverbindung verwendete O,O'-Diäthoxycarbonyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin kann wie folgt hergestellt werden:

43,0 g Borax werden in 750 ml Wasser heiss gelöst. Die Lösung wird auf 10°C abgekühlt und in einer Argonatmosphäre mit 150 ml Dioxan und 28,05 g Dopamin-hydrobromid, welches sich nicht vollständig löst, versetzt. Das Gemisch wird mit 2n Natronlauge auf pH 9 eingestellt und bei 10–15°C innerhalb 2½ Stunden tropfenweise mit 21,25 g 10 Carbobenzoxychlorid und 2n Natronlauge versetzt. Der pH-Wert soll dabei zwischen 8,9 und 9,2 liegen. Das Gemisch wird 4 Stunden gerührt, wobei gelegentlich Natronlauge zur pH-Korrektur zugetropft wird und danach mit 5n Salzsäure auf pH 1 angesäuert, wobei das rohe N-Benzylloxycarbonyl-dopamin ausfällt. Das getrocknete Produkt wird in 2 l Chloroform heiss gelöst. Die Lösung wird mit Kohle entfärbt und auf 500 ml eingeeengt. Das Konzentrat bleibt einige Zeit im Eisbad stehen. Das gereinigte Produkt schmilzt bei 128°C.

20 Eine Lösung von 5,7 g N-Benzylloxycarbonyl-dopamin, 0,2 g 4-Dimethylaminopyridin und 8 ml Triäthylamin in 30 ml abs. Dioxan wird tropfenweise innerhalb 15 bis 20 Minuten mit 4,3 ml Chlorameisensäureäthylester versetzt. Die erhaltene Suspension wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Das aus dem Extrakt erhaltene O,O'-Diäthoxycarbonyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin ist ein dunkles Öl.

#### Beispiel 2

30 4,9 g O,O'-Dibenzoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin werden in Gegenwart von 1,18 ml Benzylchlorid und 2 g Palladiumkohle [5%] in 100 ml Dioxan unter Normalbedingungen hydriert. Das aus der Hydrierlösung isolierte O,O'-Dibenzoyl-dopamin-hydrochlorid ist ein dunkles Öl.

35 Das aus der freien Base durch Umsetzen mit einer molaren Menge Oxalsäure erhältliche kristalline O,O'-Dibenzoyl-dopaminoxalat schmilzt bei 135–136°C.

Das als Ausgangsverbindung verwendete O,O'-Dibenzoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin kann wie folgt hergestellt werden:

40 Eine Lösung von 2,87 g N-Benzylloxycarbonyl-dopamin, 0,1 g 4-Dimethylaminopyridin und 4 ml Triäthylamin in 10 ml abs. Dioxan wird tropfenweise bei 15–25°C innerhalb 5 Minuten mit 2,45 ml Benzylchlorid versetzt. Die erhaltene Suspension wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen, mit konz. Salzsäure congosauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Das aus dem Extrakt erhaltene O,O'-Dibenzoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin ist ein dunkles Öl.

#### Beispiel 3

50 20,7 g O,O'-Dibutyryl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin werden in Gegenwart von 6,53 g Oxalsäure in 380 ml Isopropanol und 7,93 g Palladiumkohle [5%] unter Normalbedingungen hydriert. Das aus der Hydrierlösung isolierte O,O'-Dibutyryl-dopamin-oxalat schmilzt bei 133–135°C.

In analoger Weise können hergestellt werden:  
aus O,O'-Divaleryl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin  
das O,O'-Divaleryl-dopamin-oxalat;  
Fp. 120–122°C  
60 aus O,O'-Dihexanoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin  
das O,O'-Dihexanoyl-dopamin-oxalat;  
Fp. 112–114°C  
aus O,O'-Diheptanoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin  
das O,O'-Diheptanoyl-dopamin-oxalat;

65 Fp. 111–112°C.  
Das als Ausgangsverbindung verwendete O,O'-Dibutyryl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin kann wie folgt hergestellt werden:

15,0 g N-Benzylloxycarbonyl-dopamin werden in einer Inertgasatmosphäre in der Kälte in 104,5 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird bei 3 °C tropfenweise mit 10,13 g Butyrylchlorid versetzt. Die Innentemperatur soll dabei nicht über 5 °C steigen. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten in der Kälte und anschliessend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann in ein Gemisch von 465 g Eis und 155 ml konz. Salzsäure gegossen und mit 860 ml kaltem Essigsäureäthylester extrahiert. Der Extrakt wird mit 155 ml kalter 2n Natronlauge und anschliessend zweimal mit je 75 ml einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Das pH der zweiten Natriumchlorid-Phase soll etwa 7 betragen. Der gewaschene Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende O,O'-Dibutyryl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin, ein rotbraunes Öl, wird bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum bei 60 °C getrocknet.

In analoger Weise können hergestellt werden:

- O,O'-Divaleryl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin;
- O,O'-Dihexanoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin;
- O,O'-Diheptanoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin;

#### Beispiel 4

13,7 g N-Benzylloxycarbonyl-O,O'-dioctanoyl-dopamin werden zusammen mit 3,2 g Oxalsäuredihydrat in 200 ml Isopropanol gelöst und in Gegenwart von 2 g Palladiumkohle [5%] unter Normalbedingung hydriert. Der Katalysator wird in der Siedehitze abfiltriert. Das aus dem erhaltenen Filtrat ausfallende O,O'-Dioctanoyl-dopamin-oxalat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bei 108–110 °C.

Das als Ausgangsverbindung verwendete N-Benzylloxycarbonyl-O,O'-dioctanoyl-dopamin kann wie folgt hergestellt werden:

21,3 g N-Benzylloxycarbonyl-dopamin in 148 ml Pyridin werden tropfenweise bei 0 °C mit 26,2 ml Caprylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten bei 0 °C und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach in ein Gemisch von 220 ml konz. Salzsäure und 660 g Eis gegossen und mit insgesamt 1,4 l Essigsäureäthylester extrahiert. Der Extrakt wird mit 220 ml 1n eiskalter Natronlauge und dreimal mit je 100 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende N-Benzylloxycarbonyl-O,O'-dioctanoyl-dopamin schmilzt nach Umlösen aus Methanol bei 46–48 °C.

#### Beispiel 5

8,3 g O,O'-Diallyl-N-t-butoxycarbonyl-dopamin in 22 ml Dioxan werden zusammen mit 11 ml 11%iger Salzsäure in Dioxan bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird bei 40 °C/12 Torr eingedampft. Das zurückbleibende O,O'-Diallyl-dopamin-hydrochlorid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Diisopropyläther bei 85–87 °C.

Das als Ausgangsverbindung verwendete O,O'-Diallyl-N-t-butoxycarbonyl-dopamin kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 58,5 g Dopamin und 100 g Borax in 500 ml Wasser wird in einer Argonatmosphäre mit aus 60 g t-Butoxycarbonylhydrazid hergestelltem t-Butoxycarbonylazid versetzt. Durch gleichzeitiges Zutropfen von etwa 300 ml 2n Natronlauge wird das pH der Reaktionslösung zwischen 9,3 und 9,8 gehalten. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase, welche den Borsäurekomplex von N-t-Butoxycarbonyl-dopamin enthält, wird ohne Isolieren dieses Produktes weiterverarbeitet.

Die erhaltene, wässrige, alkalische Lösung enthaltend den Borsäurekomplex von N-t-Butoxycarbonyl-dopamin, wird

in einer Argonatmosphäre unter Eiszugabe mit 6n Schwefelsäure congosauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Der Essigesterzug wird nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther erhält man N-t-Butoxycarbonyl-dopamin vom Schmelzpunkt 136 bis 137 °C.

10 6,3 g N-t-Butoxycarbonyl-dopamin werden zusammen mit 19,5 ml Allylbromid und 41,4 g Kaliumcarbonat in 300 ml Aceton 40 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt. Unge löst bleibende Anteile werden abfiltriert. Das Filtrat wird bei 40 °C/12 Torr eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird 15 zwischen Essigester und Wasser verteilt und extrahiert. Das aus dem Extrakt erhaltene O,O'-Diallyl-N-t-butoxycarbonyl-dopamin ist ein gelbes Öl.

#### Beispiel 6

20 In eine Lösung von 20 g O,O'-bis(Dimethylcarbamoyl)-N-t-butoxycarbonyl-dopamin in 200 ml abs. Essigsäureäthylester wird 2 Stunden bei 0 °C trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Das Gemisch bleibt 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen und wird danach unter Toluolzugabe eingedampft. 25 Das zurückbleibende, nichtkristallisierende O,O'-bis(Dimethylcarbamoyl)dopamin-hydrochlorid, eine schaumige Masse, wird im Hochvakuum bei 50 °C getrocknet.

Das als Ausgangsverbindung verwendete O,O'-bis(Dimethylcarbamoyl)-N-t-butoxycarbonyl-dopamin kann wie 30 folgt hergestellt werden:

50 50 g N-t-Butoxycarbonyl-dopamin in 300 ml abs. Pyridin werden tropfenweise mit 44 ml Dimethylcarbamoylchlorid versetzt. Das Gemisch wird anschliessend 5½ Stunden auf 70 °C erwärmt und anschliessend unter Toluolzusatz bei 35 vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit 800 ml Essigsäureäthylester überschichtet, schnell mit 1000 ml 0,4molarer eiskalter Salzsäure durchgeschüttelt, anschliessend zweimal mit je 100 ml 2n Natronlauge und schliesslich dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat/Tierkohle getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende O,O'-bis-(Dimethylcarbamoyl)-N-t-butoxycarbonyl-dopamin schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol/Essigsäureäthylester 3:1 bei 99–101 °C.

45

#### Beispiel 7

7 g O,O'-Dibenzoyl-N-benzylloxycarbonyl-dopamin werden mit 50 ml gesättigtem Bromwasserstoff in Eisessig versetzt und unter gelegentlichem Schütteln bei Feuchtigkeitsausschluss 12 Stunden bei 30 °C gehalten. Nach Zugabe von 100 ml Äther wird die überstehende Lösung durch Dekantieren vom ausgeschiedenen Öl getrennt. Das Öl wird zweimal mit je 100 ml einer Mischung von Eisessig und Äther (1:9) und anschliessend einmal mit Äther gewaschen. 55 Das so erhaltene ölige O,O'-Dibenzoyl-dopamin-hydrobromid stellt ein zähes dunkles Öl dar, aus welchem durch Freisetzen der Base und Umsetzung mit Oxalsäure O,O'-Dibenzoyl-dopamin-oxalat vom Schmelzpunkt 135–136 °C erhalten wird.

60

Beispiel 8  
10 g O,O'-Dibutyryl-N-(o-Nitrophenylthio)-dopamin werden in 200 ml Äthylacetat gelöst. In die Lösung wird Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung in der Weise eingeleitet, dass die Temperatur nicht über 35 °C ansteigt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten, anschliessend auf 0 °C abgekühlt und die überstehende Lösung vom ausgeschiedenen Öl abdekantiert. Das Öl wird in Äthylacetat aufgenommen und mit wässriger 2n Natrium-

carbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Oxalsäure in Isopropanol behandelt. Man erhält O,O'-Dibutyryl-dopamin-oxalat, das bei 133–135°C schmilzt.

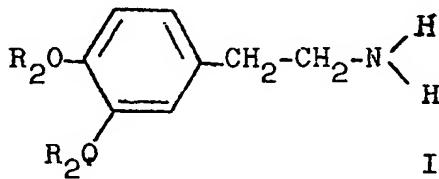
Das als Ausgangsverbindung verwendete O,O'-Dibutyryl-N-(o-Nitrophenylthio)-dopamin kann wie folgt hergestellt werden:

20 g Dopaminhydrobromid, 50 ml 2n Natriumhydroxid, 40 g Borax und 400 ml Wasser werden bei 25°C unter Röhren in einer Argonatmosphäre mit o-Nitrophenylthiochlorid und 2n wässriger Natriumhydroxidlösung in der Weise versetzt, dass der pH-Wert des Gemisches innerhalb 9,5 bis 10 liegt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend eine Stunde bei Zimmertemperatur weitergerührt und danach mit 6n wässriger Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Das Ganze wird zweimal mit je 500 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt und nacheinander zweimal mit je 100 ml Wasser und zweimal mit je 100 ml Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase über Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Man erhält N-(o-Nitrophenylthio)-dopamin als ein hellbraunes zähes Öl, das direkt weiter umgesetzt wird.

15 g N-(o-Nitrophenylthio)-dopamin, 15 ml abs. Pyridin und 30 ml Buttersäure-anhydrid werden 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die erhaltene dunkle Lösung wird unter verminderter Druck bei 40°C eingedampft. Der dunkle ölige Rückstand wird in 300 ml Äthylacetat aufgenommen und nacheinander mit 2n wässriger Salzsäure (2×100 ml), Wasser (100 ml) und gesättigte, wässrige Natriumbicarbonatlösung (2×100 ml) gewaschen und anschliessend über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Diese Lösung wird durch eine Säule mit 150 g Kieselgel filtriert. Das nahezu farblose Eluat wird unter verminderter Druck eingedampft. Der chromatographisch einheitliche, ölige Rückstand wird unter stark verminderter Druck vom restlichen Lösungsmittel befreit. Man erhält O,O'-Dibutyryl-N-(o-Nitrophenylthio)-dopamin, das in der obigen Reaktion direkt eingesetzt werden kann.

#### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Phenäthylaminderivaten der allgemeinen Formel

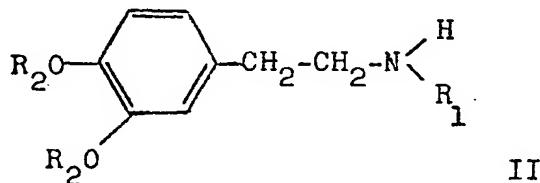


in der R<sub>2</sub> Alkanoyl mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, das durch Alkoxy oder durch gegebenenfalls alkoxy- oder halogen-substituiertes Phenyl substituiert sein kann, oder gegebenenfalls alkoxy- oder halogen-substituiertes

5 Benzoyl oder Alkenoyl oder Alkoxy carbonyl oder gegebenenfalls alkyl-substituiertes Aminocarbonyl oder Alkylsulfonyl darstellt, oder Alkyl bedeutet, das durch Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Cyan, Carboxy, durch gegebenenfalls alkenyl-, alkinyl- oder phenylsubstituiertes Alkoxy carbonyl oder durch 10 gegebenenfalls alkyl-substituiertes Aminocarbonyl substituiert ist, wobei aliphatische Reste R<sub>2</sub> bis zu 18 Kohlenstoffatomen aufweisen, sowie von Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel

15

20



25 in der R<sub>2</sub> die oben gegebene Bedeutung hat und R<sub>1</sub> Benzyl-oxy carbonyl, t-Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder o-Nitrophenylthio darstellt,

oder in einem Salz dieser Verbindung die Gruppe R<sub>1</sub> abspaltet, wobei die Benzyloxy carbonylgruppe reduktiv oder 30 durch Behandeln mit Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure und die t-Alkoxy carbonylgruppe und die o-Nitrophenylthio-gruppe durch Behandeln mit einem sauren Mittel abgespalten wird.

#### UNTERANSPRÜCHE

35 1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Base in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, in der R<sub>2</sub> Alkanoyl mit 4–8 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Äthoxy-

40 carbonyl, Dimethylaminocarbonyl oder Allyl bedeutet, oder ein Salz hiervom verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch oder Unteranspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, in der R<sub>2</sub> Butyryl darstellt, oder ein Salz hier- 45 von verwendet.